

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

Date of mailing (day/month/year) 10 May 2000 (10.05.00)	To: Assistant Commissioner for Patents United States Patent and Trademark Office Box PCT Washington, D.C.20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/RU98/00143	Applicant's or agent's file reference
International filing date (day/month/year) 18 May 1998 (18.05.98)	Priority date (day/month/year) 20 April 1998 (20.04.98)
Applicant FREMISUR, S.A.	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 November 1999 (19.11.99)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Beatrix Morariu Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 30 March 2000 (30.03.00)	
International application No. PCT/RU98/00143	Applicant's or agent's file reference
International filing date (day/month/year) 18 May 1998 (18.05.98)	Priority date (day/month/year) 20 April 1998 (20.04.98)
Applicant FREMISUR, S.A.	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 November 2000 (19.11.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beatrix Morariu
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GRUNINA, Alla Efimovna
 Yustis, a/ya 115
 Moscow, 121165
 FÉDÉRATION DE RUSSIE

Date of mailing (day/month/year) 29 February 2000 (29.02.00)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/RU98/00143	International filing date (day/month/year) 18 May 1998 (18.05.98)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative				
Name and Address CESPEDES, Alvaro Joaquin Luongo Apartamento 3 Ignacio Nunez 2381 Montevideo Uruguay	State of Nationality UY	State of Residence UY		
	Telephone No.			
	Facsimile No.			
	Teleprinter No.			

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence				
Name and Address FREMISUR S.A. Colonia 1007 - 4. piso Montevideo 11.100 Uruguay	State of Nationality UY	State of Residence UY		
	Telephone No.			
	Facsimile No.			
	Teleprinter No.			

3. Further observations, if necessary: The applicant in box 1 has assigned all his rights to the new applicant identified in box 2.				
---	--	--	--	--

4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:				
---	--	--	--	--

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Beatriz Morariu Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)
29 February 2000 (29.02.00)

To:

GRUNINA, Alla Efimovna
Yustis, a/ya 115
Moscow, 121165
FÉDÉRATION DE RUSSIE

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/RU98/00143

International filing date (day/month/year)

18 May 1998 (18.05.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address

ERKHOV, Valentin Sergeevich
ul. Schepkina, 18-15
Moscow, 129090
Russian Federation

State of Nationality

RU

State of Residence

RU

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address

ERKHOV, Valentin Sergeevich

State of Nationality

Telephone No.

State of Residence

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above-identified applicant/inventor should be recorded as deceased.

4. A copy of this notification has been sent to:

 the receiving Office the designated Offices concerned the International Searching Authority the elected Offices concerned the International Preliminary Examining Authority other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Beatrix Morariu

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PARENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)
29 February 2000 (29.02.00)

To:

GRUNINA, Alla Efimovna
Yustis, a/ya 115
Moscow, 121165
FÉDÉRATION DE RUSSIE

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/RU98/00143

International filing date (day/month/year)
18 May 1998 (18.05.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address

BARBOT, Guillermo Martin Assandri
Apartamento 801
AV, Brasil 2679
Montevideo
Uruguay

State of Nationality

UY

State of Residence

UY

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address

FREMISUR S.A.
Colonia 1007 - 4. piso
Montevideo 11.100
Uruguay

State of Nationality

UY

State of Residence

UY

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The applicant in box 1 has assigned all his rights to the new applicant identified in box 2.

4. A copy of this notification has been sent to:

the receiving Office

the designated Offices concerned

the International Searching Authority

the elected Offices concerned

the International Preliminary Examining Authority

other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beatriz Morariu

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PARENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GRUNINA, Alla Efimovna
 Yustis, a/ya 115
 Moscow, 121165
 FÉDÉRATION DE RUSSIE

Date of mailing (day/month/year)
 29 February 2000 (29.02.00)

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
 PCT/RU98/00143

International filing date (day/month/year)
 18 May 1998 (18.05.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address
 BERLIN, Genis Alejandro
 Juan Paullier 3081
 Montevideo
 Uruguay

State of Nationality **	State of Residence UY
----------------------------	--------------------------

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address
 FREMISUR, S.A.
 Colonia 1007- 4 piso
 Montevideo 11.100
 Uruguay

State of Nationality UY	State of Residence UY
----------------------------	--------------------------

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The applicant in box 1 has assigned all his rights to the new applicant identified in box 2.

4. A copy of this notification has been sent to:

the receiving Office

the designated Offices concerned

the International Searching Authority

the elected Offices concerned

the International Preliminary Examining Authority

other:

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beatrix Morariu

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 29 February 2000 (29.02.00)

To: GRUNINA, Alla Efimovna Yustis, a/ya 115 Moscow, 121165 FÉDÉRATION DE RUSSIE

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/RU98/00143

International filing date (day/month/year) 18 May 1998 (18.05.98)
--

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address

FREMISUR, S.A.
Colonia 1007, 4 piso
Montevideo 11.100
Uruguay

State of Nationality

UY

State of Residence

UY

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address

State of Nationality

Telephone No.

State of Residence

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

**The above-identified applicant company has acquired all the rights from the deceased
applicant/inventor ERKHOV, Valentin Sergeevich**

4. A copy of this notification has been sent to:

the receiving Office

the designated Offices concerned

the International Searching Authority

the elected Offices concerned

the International Preliminary Examining Authority

other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beatrix Morariu

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PENT COOPERATION TREA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)
29 February 2000 (29.02.00)

To:

GRUNINA, Alla Efimovna
Yustis, a/ya 115
Moscow, 121165
FÉDÉRATION DE RUSSIE

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/RU98/00143

International filing date (day/month/year)
18 May 1998 (18.05.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address
ALFONSIN, Javier Lamas
Eugenio Garzon 425
Montevideo
Uruguay

State of Nationality UY	State of Residence UY
Telephone No.	
Facsimile No.	
Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address
FREMISUR S.A.
Colonia 1007 - 4. piso
Montevideo 11.100
Uruguay

State of Nationality UY	State of Residence UY
Telephone No.	
Facsimile No.	
Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The applicant in box 1 has assigned all his rights to the new applicant identified in box 2.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beatrix Morariu
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ДОГЛОД О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ

PCT

ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

(статья 36 и правило 70 PCT)

WIPO

27 JUN 2000

PCT

№ дела заявителя или агента:	Для дальнейших действий см. уведомление о пересылке заключения международной предварительной экспертизы (форма PCT/IPEA/416).	
Номер международной заявки: PCT/RU 98/00143	Дата международной подачи: 18 мая 1998 (18.05.98)	Самая ранняя дата приоритета: 20 апреля 1998 (20.04.98)
Международная патентная классификация (МПК-7): A61K 39/395, G01N 33/531		
<p>Заявитель: ФРЕМИСУР С.А. FREMISUR, S.A.</p>		
<p>1. Данное заключение международной предварительной экспертизы подготовлено настоящим Органом международной предварительной экспертизы и направлено заявителю в соответствии со статьей 36 PCT.</p> <p>2. Данное заключение содержит всего <u>3</u> листа, включая данный общий лист</p> <p><input type="checkbox"/> Данное заключение сопровождается также ПРИЛОЖЕНИЯМИ, т.е. листами описания, формулы и/или чертежей, которые были изменены и являются основой для данного заключения и/или листами, содержащими исправления, представленные настоящему Органу (см.Правило 70.16 и пункт 607 Административной инструкции РСТ).</p> <p>Упомянутые приложения содержат всего _____ листов</p>		
<p>3. Данное заключение содержит информацию, относящуюся к следующим разделам</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Основа заключения II <input type="checkbox"/> Приоритет III <input type="checkbox"/> Отсутствие заключения относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости IV <input type="checkbox"/> Нарушение единства изобретения V <input checked="" type="checkbox"/> Утверждение относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения в обоснование утверждения (Статья 35(2)) VI <input type="checkbox"/> Некоторые цитируемые документы VII <input type="checkbox"/> Некоторые дефекты международной заявки VIII <input type="checkbox"/> Некоторые замечания, касающиеся международной заявки 		

Дата представления требования: 19 ноября 1999 (19.11.99)	Дата подготовки заключения: 08 июня 2000 (08.06.2000)
Наименование и адрес Органа международной предварительной экспертизы: Федеральный институт промышленной собственности Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА	Уполномоченное лицо: С. Мельникова Телефон №: (095)240-2591

Форма РСТ/IPEA/409 (общий лист) (июль 1998)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №
PCT/RU 98/00143

I. Основа заключения

1. Элементы международной заявки:*

- международная заявка в том виде, в котором она была подана
 описание:

страницы _____ первоначально поданные
страницы _____ поданные вместе с требованием,
страницы _____ поданные с письмом от _____

- формула изобретения:

страницы _____ первоначально поданные
страницы _____ поданные (вместе с объяснениями) по Статье 19
страницы _____ поданные вместе с требованием,
страницы _____ поданные с письмом от _____

- чертежи:

страницы _____ первоначально поданные,
страницы _____ поданные вместе с требованием,
страницы _____ поданные с письмом от _____

- часть описания, касающаяся перечня последовательностей:

страницы _____ первоначально поданные,
страницы _____ поданные вместе с требованием,
страницы _____ поданные с письмом от _____

2. Все отмеченные выше элементы были поданы в настоящий Орган или представлены на языке, на котором была подана международная заявка, если иное не указано в данном пункте.

Эти элементы были в поданы в настоящий Орган или представлены на следующем языке _____
который является:

- языком перевода, представленного для целей международного поиска (Правило 23.1 (в)).
 языком публикации международной заявки (Правило 48.3 (в)).
 языком перевода, представленного для целей международной предварительной экспертизы
(Правило 55.2 и/или 55.3).

3. Относительно любой последовательности нуклеотидов и/или аминокислот, содержащейся в международной заявке, международная предварительная экспертиза была проведена на основе перечня последовательностей:

- содержащегося в международной заявке в письменной форме.
 поданного вместе с международной заявкой в машиночитаемой форме.
 представленного позже в настоящий Орган в письменной форме.
 представленного позже в настоящий Орган в машиночитаемой форме.
 Представлено утверждение о том, что позже представленный перечень последовательностей в письменной форме не выходит за пределы раскрытоого в международной заявке в том виде, в каком она была подана.
 Представлено утверждение о том, что информация, записанная в машиночитаемой форме, идентична перечню последовательностей в письменной форме.

4. Изменения привели к изъятию:

- страниц описания _____
 пунктов формулы №№ _____
 страницы/фиг. чертежей _____

5. Настоящее заключение составлено без учета (некоторых) изменений, так как они выходят за рамки первоначально поданных материалов заявки, как указано на дополнительном листе (Правило 70.2(с))**

* Заменяющие листы, которые были представлены в Получающее ведомство в ответ на его предложение в соответствии со Статьей 14, расцениваются в данном заключении как "первоначально поданные" и не прикладываются к заключению, поскольку они не содержат исправлений (Правило 70.16 и 70.17)

** Любой заменяющий лист, содержащий такие изменения, должен быть рассмотрен в соответствии с пунктом 1 и приложен к данному заключению.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ
ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ**

Международная заявка №
PCT/RU 98/00143

**V. Утверждение в соответствии со ст.35(2) в отношении новизны, изобретательского уровня
и промышленной применимости; ссылки и пояснения, подкрепляющие такое утверждение**

1. Утверждение

Новизна (N)	Пункты формулы	1-4	ДА
	Пункты формулы		НЕТ
Изобретательский уровень (IS)	Пункты формулы	1-4	ДА
	Пункты формулы		НЕТ
Промышленная применимость (IA)	Пункты формулы	1-4	ДА
	Пункты формулы		НЕТ

2. Ссылки и пояснения (правило 70.7)

Пункты 1-4 формулы изобретения соответствуют критериям новизны и изобретательского уровня, поскольку документы, цитированные в отчете о поиске, ни каждый в отдельности, ни в сочетании, не раскрывают сущности заявленного способа получения специфической антисыворотки к универсальному опухолевому антигену, заключающегося в том, что проводят двухэтапную иммунизацию сингенных животных: клеточной взвесью эмбриона, выделенного из животных той же генетической линии, на первом этапе; лимфоцитами, выделенными из их селезенки, на втором этапе. Это позволяет создать антидиотипическую антиэмбриональную сыворотку. Использование полученной антисыворотки в способах диагностики, основанных на реакции взаимодействия антигена с антителом, позволяет проводить диагностику всех видов опухолей независимо от её генеза и расположения.

Все пункты формулы удовлетворяют критерию промышленной применимости.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/RU98/00143	International filing date (day/month/year) 18 May 1998 (18.05.98)	Priority date (day/month/year) 20 April 1998 (20.04.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/395, G01N 33/531		
Applicant	FREMISUR, S.A.	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.
 This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
 - I Basis of the report
 - II Priority
 - III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV Lack of unity of invention
 - V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI Certain documents cited
 - VII Certain defects in the international application
 - VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 November 1999 (19.11.99)	Date of completion of this report 08 June 2000 (08.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/RU	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/RU98/00143

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- the international application as originally filed
 the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

- the claims:

pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

- the drawings:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

- the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig. _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

National application No.
PCT/RU 98/00143

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-4	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1-4 meet the criteria of novelty and inventive step, since the documents cited in the search report do not, either individually or in combination, disclose the features of the claimed process for obtaining a specific antiserum to universal tumour antigen. Said process consists in the two-stage immunization of syngenic animals: in the first stage, using a cell suspension obtained from an embryo isolated from animals of the same genetic type and, in the second, using lymphocytes isolated from the spleens of said animals. This enables an anti-idiotypic, antiembryonal serum to be produced. Use of the antiserum in diagnostic techniques based on antigen/antibody reactions enables all tumour types to be diagnosed, irrespective of origin and location. All the claims meet the criterion of industrial applicability.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро

E/2



МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(51) Международная классификация изобретения ⁶ : A61K 39/395, G01N 33/531		A1	(11) Номер международной публикации: WO 99/53952 (43) Дата международной публикации: 28 октября 1999 (28.10.99)		
(21) Номер международной заявки: PCT/RU98/00143 (22) Дата международной подачи: 18 мая 1998 (18.05.98) (30) Данные о приоритете: 98106976 20 апреля 1998 (20.04.98) RU		(74) Агент: ГРУНИНА Алла Ефимовна; 121165, Москва, Г-165, а/я 15 «ЮСТИС» (RU) [GRUNINA, Alla Efimovna, Moscow (RU)]. (81) Указанные государства: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), патент ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
(71) Заявители (для всех указанных государств, кроме US): BERLIN, Genis Alejandro [-/UY]; Juan Paullier 3081, Montevideo (UY). BARBOT, Guillermo Martin Assandri [UY/UY]; Apartamento 801, AV, Brasil 2679, Montevideo (UY). CESPEDES, Alvaro Joaquin Luongo [UY/UY]; Apartamento 3, Ignacio Nunez 2381, Montevideo (UY). ALFONSIN, Javier Lamas [UY/UY]; Eugenio Garzon 425, Montevideo (UY). (71)(72) Заявитель и изобретатель: ЕРХОВ Валентин Сергеевич [RU/RU]; 129090 Москва, ул. Щепкина, д. 18, корп. 1, кв. 5 (RU) [ERKHOV, Valentin Sergeevich, Moscow (RU)].		Опубликована <i>С отчётом о международном поиске.</i>			
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A SPECIFIC ANTISERUM AGAINST THE UNIVERSAL TUMOROUS ANTIGEN AND METHOD FOR DIAGNOSING MALIGNANT TUMOURS USING SAID ANTISERUM (54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АНТИСЫВОРОТКИ К УНИВЕРСАЛЬНОМУ ОПУХОЛЕВОМУ АНТИГЕНУ И СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТОЙ АНТИСЫВОРОТКИ					
(57) Abstract The present invention pertains to the field of medicine and may be used for producing a specific antiserum as well as for carrying out immunological diagnoses of malignant tumours. This method for producing an antiserum involves sampling an embryo at the foetal stage from animals of a same genetic type so as to obtain a cell suspension. After immunisation, this method involves sampling spleen cells from the animal, separating lymphocytes and immunising the animal of the same genetic line using the lymphocyte suspension. An antiserum is then obtained and cells originating from healthy organs of the same animals are added to said antiserum. The mixture is finally decanted and the liquid located above the sediments is filtered. In order to carry out a diagnosis, the filtrate is added to the subject's blood and the results are obtained by immuno-fluorescence, by blood tests or using other methods of immunological diagnosis. It is thus possible to diagnose a tumour when the reliable values obtained differ from reference values.					

Использование относится к медицине и может быть

использовано для получения специфической
антисыворотки и иммунодиагностики злокачественных
опухолей. Способ получения антисыворотки включает
выделение у генетически однородных животных
эмбриона на стадии fetus клеточной взвеси. После
иммунизации у животного производят забор клеток
селезенки, выделяют лимфоциты и проводят
иммунизацию животного той же генетической линии
взвесью этих лимфоцитов, после чего получают
антисыворотку, добавляют в нее клетки интактных
органов тех же животных, смесь декантируют,
насосадочную жидкость фильтруют. Для диагностики
фильтрат добавляют к крови обследуемого, а
результат учитывают по иммунофлуоресценции, СОЭ
или по другим методам иммунодиагностики и при
величинах, достоверно отличающихся от контрольных
значений, диагностируют опухоль.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AL	Албания	GE	Грузия	MR	Мавритания
AM	Армения	GH	Гана	MW	Малави
AT	Австрия	GN	Гвинея	MX	Мексика
AU	Австралия	GR	Греция	NE	Нигер
AZ	Азербайджан	HU	Венгрия	NL	Нидерланды
BA	Босния и Герцеговина	IE	Ирландия	NO	Норвегия
BB	Барбадос	IL	Израиль	NZ	Новая Зеландия
BE	Бельгия	IS	Исландия	PL	Польша
BF	Буркина-Фасо	IT	Италия	PT	Португалия
BG	Болгария	JP	Япония	RO	Румыния
BJ	Бенин	KE	Кения	RU	Российская Федерация
BR	Бразилия	KG	Киргизстан	SD	Судан
BY	Беларусь	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SE	Швеция
CA	Канада	KR	Республика Корея	SG	Сингапур
CF	Центрально-Африканской Республика	KZ	Казахстан	SI	Словения
CG	Конго	LC	Сент-Люсия	SK	Словакия
CH	Швейцария	LI	Лихтенштейн	SN	Сенегал
CI	Кот-д'Ивуар	LK	Шри-Ланка	SZ	Свазиленд
CM	Камерун	LR	Либерия	TD	Чад
CN	Китай	LS	Лесото	TG	Того
CU	Куба	LT	Литва	TJ	Таджикистан
CZ	Чешская Республика	LU	Люксембург	TM	Туркменистан
DE	Германия	LV	Латвия	TR	Турция
DK	Дания	MC	Монако	TT	Тринидад и Тобаго
EE	Эстония	MD	Республика Молдова	UA	Украина
ES	Испания	MG	Мадагаскар	UG	Уганда
FI	Финляндия	MK	Бывшая югославская Республика Македония	US	Соединенные Штаты Америки
FR	Франция	ML	Мали	UZ	Узбекистан
GA	Габон	MN	Монголия	VN	Вьетнам
GB	Великобритания			YU	Югославия
				ZW	Зимбабве

**Способ получения специфической антисыворотки к
универсальному опухолевому антигену и
способ диагностики злокачественных опухолей
с использованием этой антисыворотки**

5

Область техники

Изобретение относится к медицине, более точно к онкологии, к ее разделам и к диагностике злокачественных опухолей.

Предшествующий уровень техники

10 Краткий обзор иммунодиагностики в онкологии показывает следующее.

В 1949 г. Л.А.Зильбер впервые показал, а в 1957 г. Т.Прэн и Дж.Мэйн подтвердили, что клеткам злокачественных опухолей присущи собственные 15 антигены.

Принято выделять 4 группы антигенов (по Абелеву).

1) антигены вирусных опухолей. Они идентичны для любых вирусных опухолей этого вида.

2) антигены канцерогенных опухолей. Они строго индивидуальны как для больных, так и для опухоли.

3) изоантигены трансплантационного типа или ТСТА

- опухолеспецифические трансплантационные антигены

5 различны во всех индивидуальных опухолях,

индуцированных химическими агентами и тождественны в разных опухолях вызванных одним вирусом.

4) эмбриональные антигены.

В процессе канцерогенеза клетки подвергаются

10 дедифференцировке, приобретая эмбриональный тип

строения. В них часто обнаруживают эмбриональные

антигены, специфичные для эмбриональных стадий

развития организма. Эти антигены способны

иммунизировать организм против опухоли. Наиболее

15 изучены антигены: α -фетопротеин и

раковоэмбриональный антиген (РЭА).

I-й обнаруживают при первичной карциноме печени, II

- при аденокарциноме кишечника, желудка, пищевода

или поджелудочной железы.

20 У детей с нейробластомой, лимфосаркомой или

опухолями мозга обнаруживается α_2 - фетопротеин,

при раке желудка - фетальный сульфогликопротеин.

Эти антигены локализованы в клеточных мембранах или циркулируют в крови.

Существует специфическая группа антигенов, так называемые гетероспецифические антигены. Их нельзя отнести к чужеродным для данного организма, так как помимо опухоли они присутствуют в других нормальных тканях. К числу их относится почечный антиген, который присутствует в норме в почке и в опухоли печени-гепатоме.

Аденокарцинома почки содержит антиген легких и печени.

Иммунодиагностика злокачественных опухолей основана на индикации в крови больных вышеперечисленных антигенов, антител к ним и выявлении сенсибилизированных к опухолевым антигенам лимфоцитов.

На обнаружении а-фетопротеина основаны методы диагностики лимфосаркомы, нейробластомы (см. На обнаружении антител к РЭА - способ по патенту РФ №2077725, кл.G 01 N 33/53, к вирусу лейкоза - способ по авторскому свидетельству № 1641443, G 01 N 33/53).

На обнаружении гетерогенных антигенов патент РФ №2063768, 1991 г., А 61 К 39/00, патент РФ № 2025734, МПК G 01 N 33/53, авт.свид. СССР №1589215, G 01 N 33/53, авторское свидетельство № 1704087, G 5 01 N 33/53, авт.свид.№ 170922, авт.свид.№ 1589215.

В авт.свид. №1805392 (G 01 N 33/53) описан способ диагностики рака по антигенам (H_{LA-B} 35) лимфоцитов.

Однако, существующий уровень диагностики таков, 10 что, по сути дела, ни один из тестов не является универсальным. Обнаружение в крови антител является наименее достоверным тестом, т.к. у человека в крови существует очень широкий спектр противоопухолевых и тканевых антител. Не существует 15 методов по выявлению специфического универсального антигена опухолей.

В этом плане перспективно выявление сенсибилизованных лимфоцитов, которые ингибируют рост колоний опухолевых клеток. Однако, они активны 20 только против "своего" вида опухоли.

Таким образом, используемые методы иммунодиагностики опухолей слабо удовлетворяют требованиям первичной диагностики опухолей,

совершенно неудовлетворительны в целях скрининга злокачественных новообразований и групп повышенного риска и могут быть применены с известными ограничениями лишь в иммуномониторинге лечения злокачественных опухолей.

Неудачи в существующих методах можно объяснить тем, что используемые в них антисыворотки к опухолевым антигенам строго говоря не являются таковыми.

10

Раскрытие технической сущности

Задачей настоящего изобретения является получение антисыворотки к универсальному опухолевому антигену, независимо от вида опухоли и органа.

15

Прототипом как заявленного способа получения специфической антисыворотки, так и способа диагностики с ее использованием выбран способ по патенту РФ №2063768, 1991, МПК А 61 К 39/00, который включает выделение тканей опухоли у умерших лиц, замораживание ее, приготовление клеточной взвеси (диспергирование, декантирование клеток), экстракция антигена из надосадочной жидкости, иммунизацию животных экстрактом, забор крови

иммунизированных животных, получение из нее продукта, введение специфической антисыворотки в реакцию с кровью обследуемого, по результатам которой диагностируют опухоль.

5 Заявленный способ в отличие от известного позволяет получить антисыворотку к идиотопу Т-клеточного рецептора, функционирующего в клетках злокачественных опухолей, то есть антиидиотипическую антиэмбриональную сыворотку, что
10 обеспечивает диагностику всех видов опухолей независимо от их генеза и расположения.

Для осуществления способа получения специфической антисыворотки необходимо провести двухэтапную иммунизацию. Выделить эмбрион на стадии
15 Fetus у генетически однородных животных, диспергировать его, подготовить клеточную взвесь. Клеточной взвесью провести иммунизацию животного той же генетической линии. Затем необходимо у иммунизированного животного извлечь клетки
20 селезенки, выделить из взвеси клеток лимфоциты в градиенте плотности фиколл-верографина (1,065–1,079). Этими лимфоцитами следует провести многократную иммунизацию сингенных интактных

животных и получить у них стандартным образом антисыворотку. Эту антисыворотку следует профильтровать через фильтры (например с диаметром пор около 20 мкм.)

5 Полученная антисыворотка давала реакцию преципитации с различными типами опухолей, полученных от разных людей и в разных органах.

Это позволило на основе полученной антисыворотки разработать метод диагностики
10 злокачественных опухолей.

Известные аналогичные способы диагностики опухолей имеют недостаточно высокую чувствительность и даже у наиболее эффективных из них она не превышает 40-60%. Такая низкая
15 чувствительность известных онкологических иммунодиагностических тестов объясняется тем, что используемые в этих реакциях онкомаркеры, строго говоря, таковыми не являются и представляют собой органоспецифические или онкофетальные антигены,
20 присущие в норме отдельным организмам или системам органов. Это приводит к тому, что ожидаемое универсальное иммунологическое выражение особенностей единого механизма опухолеобразования

подменяется частным, присущим не опухолевым состояниям (воспаление, коллагенозы).

Известно, что органоспецифические антигены не являются обязательными для опухолевой трансформации 5 клеток, что и дает такой высокий процент ложноположительных результатов при диагностике злокачественных опухолей.

Предлагаемый метод обнаружения онкомаркера принципиально отличается от ныне используемых тем, 10 что определяет универсальный, высоко специфический антигенный маркер опухолевого роста, сохраняющийся на всех этапах опухолевой прогрессии.

Метод основан на результатах общетеоретических и экспериментальных работ автора, в которых 15 установлено, что в любых, гистологически различных клетках злокачественных опухолей функционирует устойчивый в опухолевой прогрессии процесс Т-клеточного иммунологического распознавания поверхностных эмбриоспецифических антигенов и что 20 указанный механизм лежит в основе феноменов опухолеобразования (иммортализация и прогрессия).

Для осуществления способа диагностики опухолей необходимо приготовить специфическую антисыворотку

предложенным способом ее получения, ввести антисыворотку к универсальному опухолевому антигену в иммунологическую реакцию с тканями или физиологическими жидкостями обследуемого, а затем

5 по реакции иммунофлуоресценции или реакции СОЭ диагностировать опухоль. В качестве тканей могут быть использованы ткани опухолей в реакции иммунофлуоресценции или кровь больного в реакции СОЭ.

10 Диагноз опухоли устанавливают при статистически достоверных различиях результатов реакций между опытной и контрольной пробами.

При этом в случае проведения реакции СОЭ для вычисления различий между опытной и контрольной 15 пробами используют следующую расчетную формулу

$$\alpha = \frac{B_1 + B_2}{(A - \frac{-----}{2})} \times X$$

20 50

где: α - диагностический коэффициент, который при наличии опухоли составляет $\geq 1,5$

А - величина СОЭ в опытной пробе (к цитратной крови обследуемого добавлена антисыворотка к антигену опухоли)

5 В₁ и В₂ - величина СОЭ в контрольных пробах (к цитратной крови обследуемого добавлена сыворотка того же вида животного, который использовался для получения антисыворотки)

Х - наибольшее значение СОЭ в анализе (или в пробе

10 А или среднее В₁ и В₂, т.е.

В₁ + В₂

-----).

2

Варианты осуществления изобретения

15 Пример осуществления способов получения антисыворотки и диагностики злокачественных опухолей.

У крыс линии Wistar весом 300-500 г извлечен эмбрион на стадии Fetus. Ткани его диспергированы в 20 среде 199 в соотношении объемов ткань:среда 199 1:5. Полученной взвесью осуществлялась еженедельная иммунизация интактных крыс линии Wistar. Через 1,5 месяца у забитых крыс извлечена селезенка,

диспергирована и в градиенте фиколл-верографина 1,065-1,079 получены лимфоциты.

Из них приготовили взвесь лимфоциты : среда 199 в соотношении 1:1, которую вводили еженедельно 5 другим интактным крысам. После 5 иммунизаций крысы забиты, у них взята кровь, "осветлена", получена из нее антисыворотка, профильтрована, с указанной антисывороткой поставлена реакция СОЭ у 10 нижеприведенных групп больных. При постановке реакции СОЭ использовали стандартный капилляр с внутренним диаметром около 0,8 мм. К 200 мкл 5% забуференного раствора цитрата натрия добавляют 800 мкл цельной свежей венозной крови, взятой в момент проведения анализа, не позже, чем через 20 сек 15 после забора. От момента смешивания крови с консервантом до проведения анализа не должно пройти более 1 часа. При наличии гемолиза или свертывания анализ ставить нельзя. Из этой крови берут 3 порции по 70 мкл каждая в 3 отдельные пробирки. В одну из 20 них добавляют рабочую (с антителами) в 2 другие - контрольные (без антител) сыворотки по 20 мкл каждая. Сыворотки вводят непосредственно в кровь с консервантом, а не на стенки. Капилляры должны быть

одного размера. Смеси перемешивают и заполняют ими капилляры до отметки 5/0. Выдерживают 1 час. Через 1 час снимают показатели и обсчитывают их по вышеприведенной математической формуле.

5 Указанным способом была получена на крысах линии Wistar антисыворотка, которая использовалась в диагностике заболеваний у конкретных больных.

В анализе с кровью больной К-овой, 1942 г. рождения,

10 d-s: рак прямой кишки получены следующие результаты:

$$A=25, \quad B_1=28, \quad B_2=28$$

По математической формуле найден коэффициент α

$$15 \quad \left| \begin{array}{c} 28 + 28 \\ (25 - \frac{\text{---}}{2}) \end{array} \right| \times 28$$

$$\alpha = \frac{\text{---}}{50} = 1,7$$

1,7 > 1,5, т.е. диагноз злокачественная опухоль
20 подтверждается.

В анализ крови больного с фибромой мочки уха получены следующие результаты:

$$A=10, \quad B_1=12, \quad B_2=12$$

По математической формуле найден коэффициент α

$$\alpha = \frac{12 + 12}{(10 - \frac{12 + 12}{2})} \times 12$$

$$\alpha = \frac{5}{50} = 0,48$$

$\alpha < 1,5$, т.е. диагноз незлокачественная опухоль подтверждается.

10 Ниже даны результаты исследований на группе больных злокачественными опухолями.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ - 125 больных,
чувствительность - 83,2%

РАК ЛЕГКОГО - 247 больных,

15 чувствительность - 98,1%

РАК ЖЕЛУДКА - 156 больных,

чувствительность - 85,2%

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ - 23 больных,
чувствительность - 82,5%

20 РАК ПРЯМОЙ КИШКИ - 27 больных,
чувствительность - 92,5%

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ - 58 больных,
чувствительность - 79,5%

РАК ПОЧКИ - 38 больных,

чувствительность - 78,6%

РАК ТЕЛА МАТКИ - 412 больных,

чувствительность - 75,0%

5 РАК ШЕЙКИ МАТКИ - 41 больной,

чувствительность - 81,8%

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА -

Практически здоровые - 400 человек,

чувствительность - 5,1%

10 Кистозно-фиброзная мастопатия - 221 человек,

чувствительность - 8,3%

Гастрит - 120 человек, чувствительность - 6,2%

Язвенная болезнь желудка - 62 человека,

чувствительность - 8,3%

15 Коллагенозы - 40 человек, чувствительность - 6,5%

Воспаление легких - 60 человек, чувствительность -
7,2%

(остр. и хрон.)

Простатиты - 18 человек, чувствительность - 2,1%

20 Хронические колиты - 115 человек, чувствительность
- 4,2%

Промышленная применимость

Заключение: предлагаемый метод имеет чувствительность не менее 85,9% и специфичность не менее 92,4%, то есть является высокоэффективным 5 диагностическим тестом.

Специфическая антисыворотка к универсальному опухолевому антигену в заявке является основным составным компонентом диагностического препарата, реализуемого в России и за рубежом под торговой 10 маркой TURTEST®.

Формула

1. Способ получения специфической антисыворотки к универсальному опухолевому антигену, включающий выделение тканей, приготовление клеточной взвеси, 5 иммунизацию животных, забор крови иммунизированных животных, получение из нее целевого продукта, отличающийся тем, что проводят многократную иммунизацию, в качестве тканей на I этапе у генетически однородных животных выделяют эмбрион на 10 стадии fetus, готовят клеточную взвесь, после иммунизации которой у животного производят забор клеток селезенки и выделяют из взвеси лимфоциты. Последующие иммунизации животного той же генетической линии проводят взвесью этих 15 лимфоцитов, после чего у животного получают антисыворотку, добавляют в нее клетки интактных органов тех же животных, смесь декантируют, отделяют надосадочную фракцию, фильтруют ее.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что 20 фильтрацию осуществляют через пористые фильтры.

3. Способ диагностики злокачественных опухолей с использованием специфической антисыворотки к универсальному опухолевому антигену, включающий выделение тканей, приготовление клеточной взвеси, 5 иммунизацию животных, получение антисыворотки, введение ее в реакцию с кровью или другими физиологическими жидкостями обследуемого, по результатам которой диагностируют опухоль, отличающийся тем, что проводят многократную 10 иммунизацию, в качестве тканей на I этапе у генетически однородных животных выделяют эмбрион на стадии *fetus*, готовят клеточную взвесь, после иммунизации которой у животных производят забор клеток селезенки и выделяют из взвеси лимфоциты. 15 Последующие иммунизации животного той же генетической линии проводят взвесью этих лимфоцитов, после чего у животного получают антисыворотку, добавляют антисыворотку к тканям, крови или другим физиологическим жидкостям 20 обследуемого с последующим учетом результатов по иммунофлуоресценции, в реакциях СОЭ или другими известными методами иммунодетекции и при величинах

достоверно отличающихся от контрольных значений диагностируют опухоль.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что результаты реакции СОЭ рассчитывают по формуле

5

$$\alpha = \frac{B_1 + B_2}{(A - \frac{B_1 + B_2}{2})} \times X$$

$$\alpha = \frac{\text{-----}}{50}$$

10

где: α - диагностический коэффициент, который при наличии опухоли составляет $\geq 1,5$

A - величина СОЭ в опытной пробе (к цитратной крови обследуемого добавлена антисыворотка к антигену опухоли)

15

B_1 и B_2 - величина СОЭ в контрольных пробах (к цитратной крови обследуемого добавлена сыворотка того же вида животного, который использовался для получения антисыворотки)

20

X - наибольшее значение СОЭ в анализе (или в

пробе

А или среднее B_1 и B_2 , т.е. $B_1 + B_2$

-----).

THIS PAGE BLANK

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT / RU 98/00143A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER⁶:

IPC6: A61K 39/395, G01N 33/531

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K 39/395, G01N 33/48, 33/487-33/493, 33/53, 33/531

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2009502 C1 (FIGURNOV VALENTIN ALEXANDROVICH) 15 March 1994 (15.03.94), column 4 of the description	1-2
A	RU 2025734 C1 (EI-EM-DI-EL, INC.) 30 December 1994 (30.12.94), the abstract	3-4
A	WO 83/04102 A1 (PARAGON DIAGNOSTICS) 24 November 1983 (24.11.83), the abstract	3-4
A	EP 0335804 A1 (INSTITUT MERIEUX) 04 October 1989 (04.10.89), the abstract, the claims	1-2,3-4
A	EP 0453082 A1 (HYBRITECH INCORPORATED) 23 October 1991 (23.10.91), the abstract	1-2
A	US 0453082 A (HYBRITECH INCORPORATED) 28 December 1993 (28.12.93), the abstract	1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search report 05 November 1998 (05.11.98)	Date of mailing of the international search report 25 November 1998 (25.11.98)
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USP10)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНATIONAL ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 98/00143

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 39/395, G01N 33/531

Согласно международной патентной классификации (МПК-6)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-6:

A61K 39/395, G01N 33/48, 33/487-33/493, 33/53, 33/531

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2009502 C1 (ФИГУРНОВ ВАЛЕНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ) 15.03.94, колонка 4 описания	1-2
A	RU 2025734 C1 (ЭЙ-ЭМ-ДИ-ЭЛ, ИНК.) 30.12.94, реферат	3-4
A	WO 83/04102 A1(PARAGON DIAGNOSTICS) 24 November 1983 (24.11.83), реферат	3-4
A	EP 0335804 A1 (INSTITUT MERIEUX) 04.10.89, реферат, формула	1-2,3-4
A	EP 0453082 A1 (HYBRITECH INCORPORATED) 23.10.91, реферат	1-2
A	US 0453082 A (HYBRITECH INCORPORATED) Dec.28, 1993, реферат	1-2

 последующие документы указаны в продолжении графы С. данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"T" более поздний документ, опубликованный после даты

"A" документ, определяющий общий уровень техники

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"E" более ранний документ, но опубликованный на дату
международной подачи или после нее"X" документ, имеющий наибольшее близкое отношение к предмету
поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспони-
рованию и т.д."Y" документ, порочащий изобретательский уровень в соче-
тании с одним или несколькими документами той же"P" документ, опубликованный до даты международной по-
дачи, но после даты испрашиваемого приоритетакатегории
"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска

05 ноября 1998 (05.11.98)

Дата отправки настоящего отчета о международном

поиске 25 ноября 1998 (25.11.98)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Уполномоченное лицо:

Федеральный институт промышленной

С.Мельникова

собственности,

Телефон №: (095)240-5888

Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1

Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

THIS PAGE BLANK (USPTO)